

Enginyeria del teixit adipós marró en la lluita contra l'obesitat

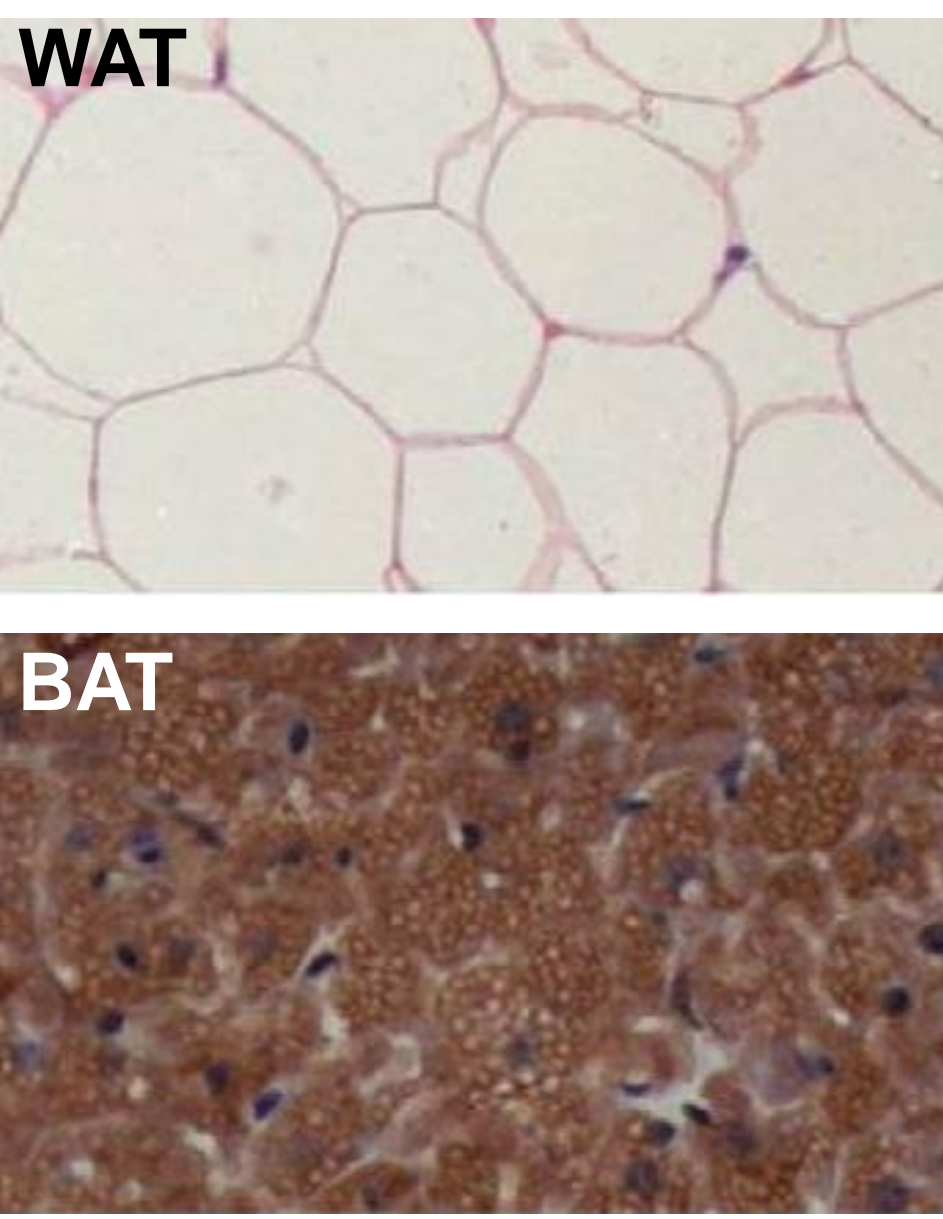
Aina Calls

Grau en Ciències Biomèdiques · Treball de final de Grau 2014-2015

Introducció

El principal factor involucrat en el desenvolupament de l'obesitat és una desregulació de l'homeòstasi energètica, de manera que l'energia que s'incorpora a l'organisme supera la que es consumeix. El teixit adipós es classifica en **teixit adipós marró (BAT)** i **teixit adipós blanc (WAT)**, amb una funció completament oposada pel que fa a la regulació del metabolisme energètic i el desenvolupament de l'obesitat (Figura 1).

Figura 1. Paper del WAT i el BAT en l'obesitat. Tinció d'Ucp1 (Elsen et al., 2014)



Adipòcits blancs

- Emmagatzematge de l'excedent energètic en forma de triglicèrids.
- Secreció d'adipoquines que regulen l'estat metabòlic general de l'organisme.

Adipòcits marrons "clàssics"

- **Termogènesi adaptativa:** oxidació de les reserves energètiques alliberant calor gràcies a l'expressió específica d'Ucp1. Només s'activa en resposta a estímuls β -adrenèrgics, fonamentalment el fred o la ingesta hiper-calòrica.

Adipòcits beige

Adipòcits Ucp1+ que es desenvolupen dins d'alguns dipòsits de WAT en resposta a estímuls β -adrenèrgics, principalment el fred.

- **Termogènesi adaptativa.**

L'increment del nombre i/o l'activitat dels adipòcits marrons "clàssics" i beige podria suposar una estratègia útil per augmentar el consum energètic de tot l'organisme, millorant així l'epidèmia de l'obesitat.

Objectius

Els **objectius** d'aquesta revisió bibliogràfica són:

1. Definir el procés de diferenciació dels adipòcits marrons.
2. Descriure les aproximacions realitzades en la programació d'adipòcits marrons *in vitro*.
3. Explorar si el trasplantament d'adipòcits marrons programats podria ser una bona estratègia terapèutica enfront l'obesitat.

Metodologia

Per a la realització de la revisió s'ha procedit a l'estudi de material bibliogràfic relacionat amb el desenvolupament, la programació i el trasplantament del BAT; obtingut de les bases de dades PubMed i Scopus. Els termes principalment utilitzats en la cerca bibliogràfica han sigut *Obesity*, *BAT*, *BAT differentiation*, *BAT programming* i *BAT transplantation*. També s'han consultat les bases de dades GeneCards i UniProt.

Desenvolupament del teixit adipós

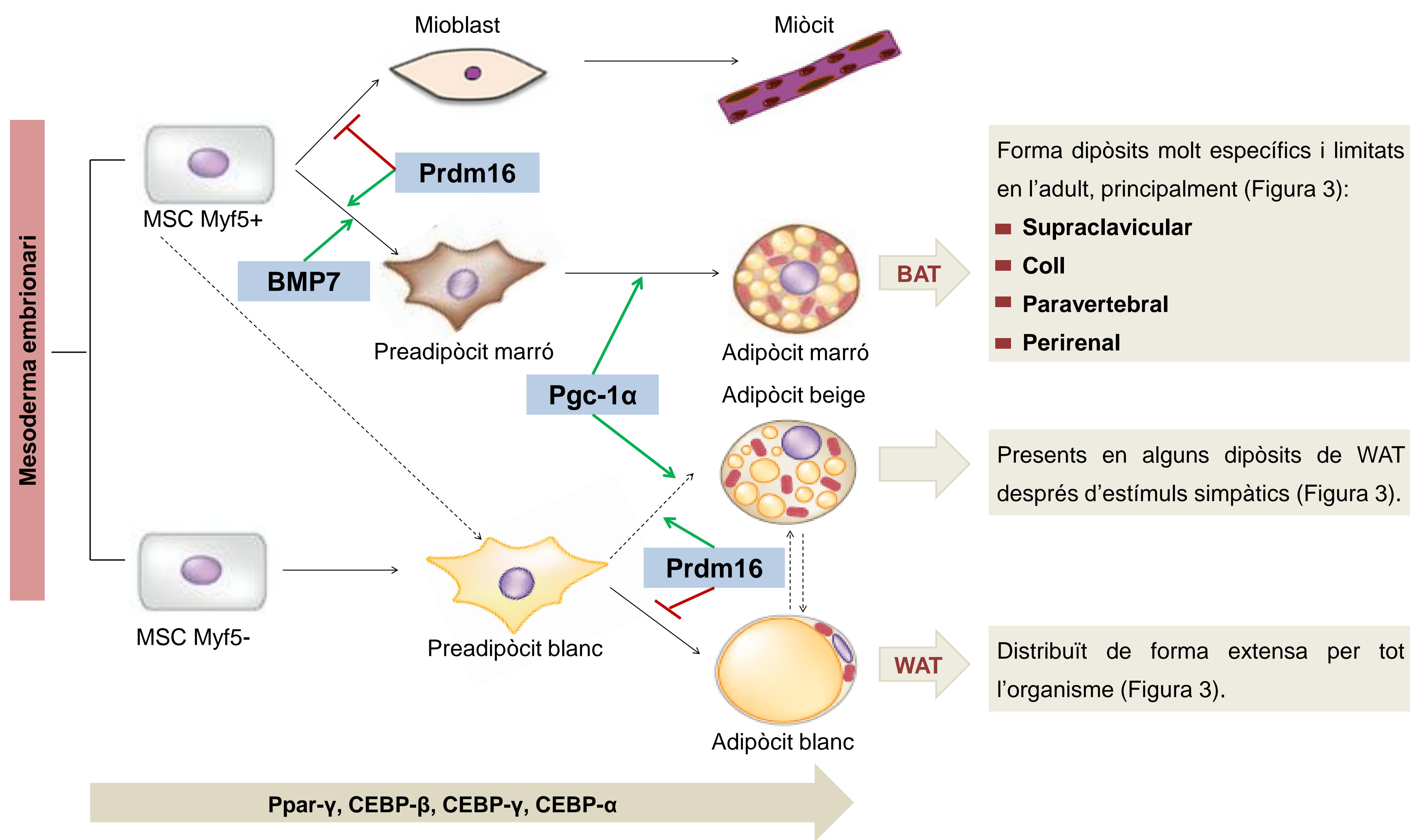
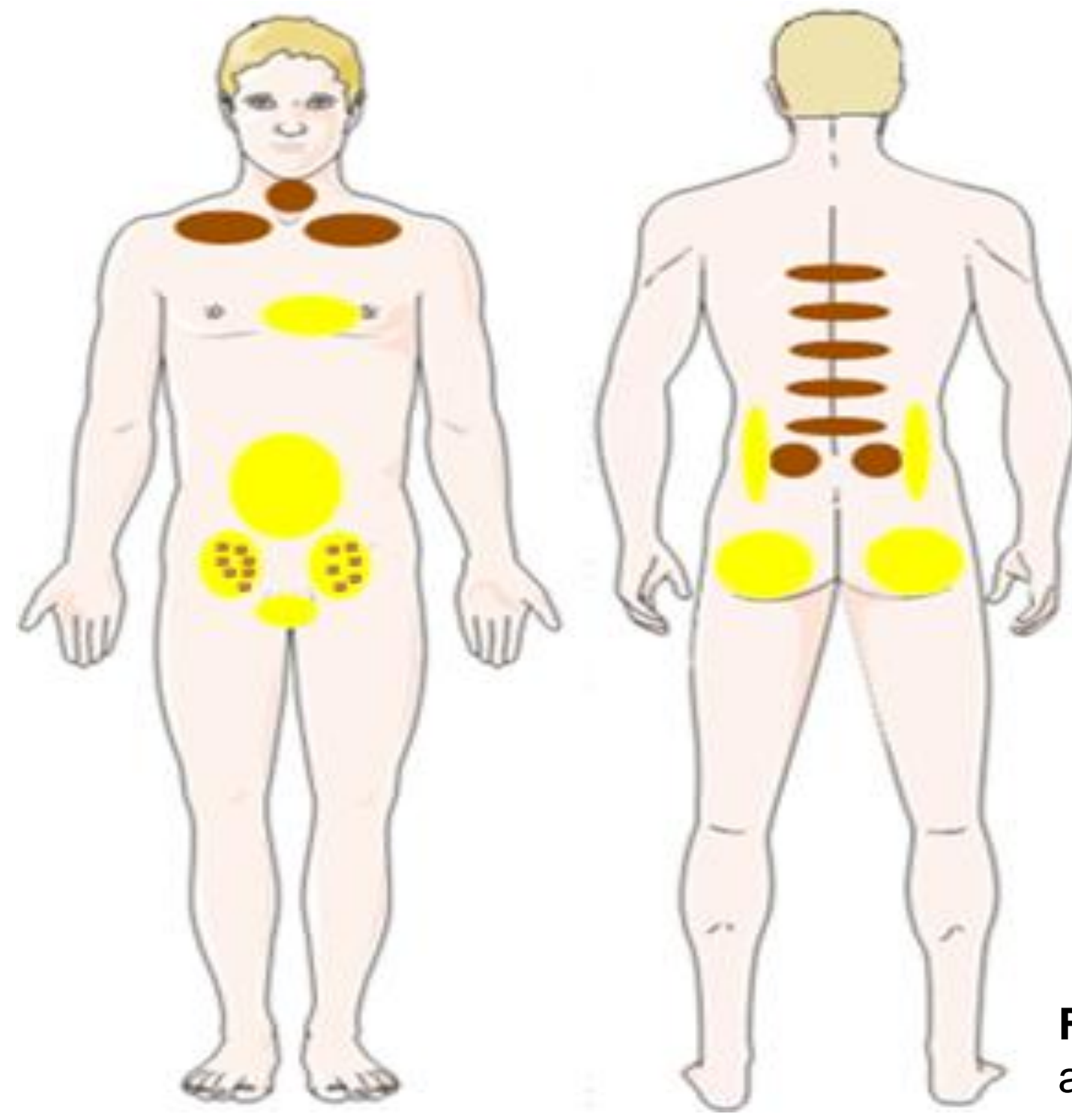


Figura 2. Procés de diferenciació dels diferents tipus d'adipòcits.



En l'adult, la presència de precursors adipogènics a la fracció subvascular del teixit adipós fa possible l'extensió del WAT i el BAT en resposta a una ingesta hiper-calòrica i al fred, respectivament.

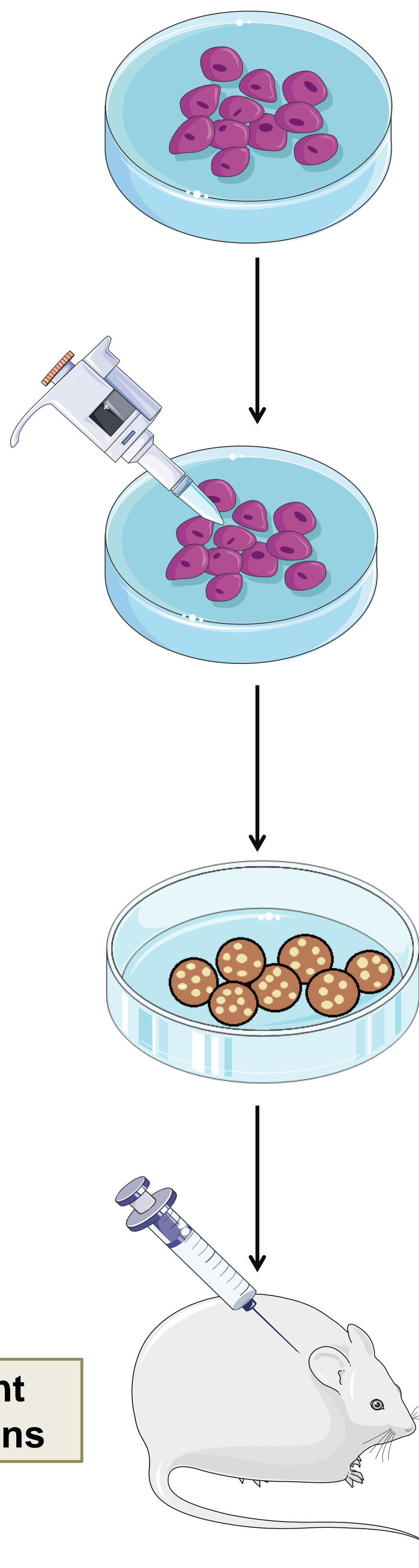
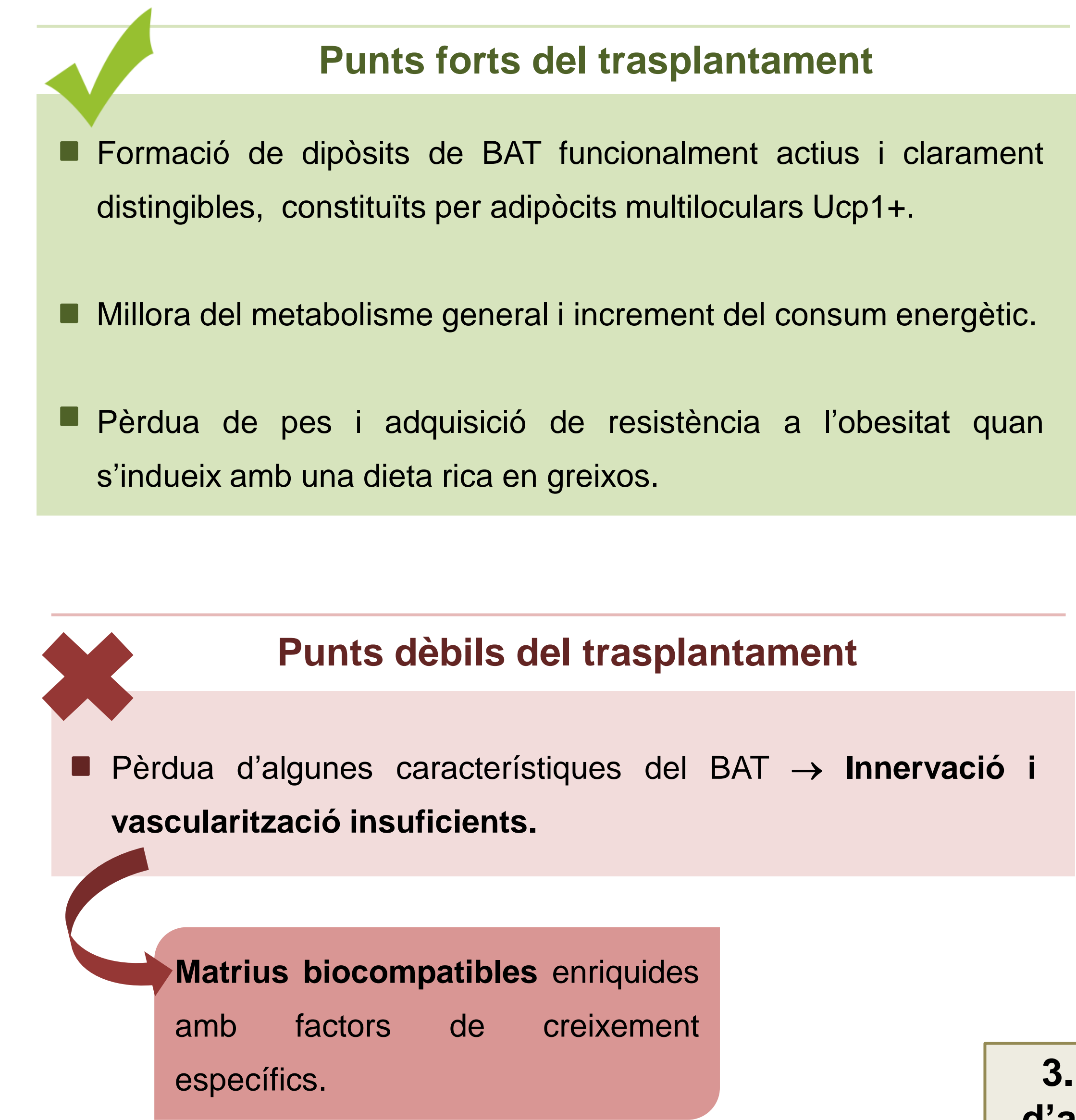
Figura 3. Localització anatómica del WAT (groc), el BAT (marró) i els adipòcits beige (punts marrons) en l'adult.

Factor	Funció
Ppar- γ	"Master regulator" del teixit adipós. Juntament amb CEBP/ α , CEBP/ γ i CEBP/ β formen l'eix central de regulació de l'adipogènesi.
CEBP- β	Factor de transcripció fonamental en el desenvolupament embrionari del BAT.
Prdm16	Diferenciació de les MSC Myf5+ cap a adipòcits marrons. Necessari en el manteniment del fenotip de BAT, la funció del BAT i el procés de <i>browning</i> .
Pgc-1 α	Activa els gens involucrats en la biogènesi mitocondrial i la β -oxidació. S'indueix amb estímuls β -adrenèrgics.
BMP7	Desenvolupament embrionari del BAT i manteniment del seu fenotip i funció en l'edat adulta. Involucrat en el procés de <i>browning</i> .

Taula 1. Principals factors involucrats en la diferenciació del BAT.

Enginyeria del BAT

Degut a la limitació de BAT en els adults humans, la identificació i manipulació dels factors involucrats en el seu desenvolupament s'han utilitzat per programar adipòcits marrons funcionalment actius i trasplantables, amb l'objectiu d'incrementar la despesa energètica de l'organisme i millorar l'obesitat (Figura 4).



1. Programació d'adipòcits marrons

2. Adipòcits marrons programats

3. Trasplantament d'adipòcits marrons

Estratègia	Cèl·lula d'origen
Transducció de retrovirus expressant Prdm16-CEBP/ β ²	Fibroblast primaris de ratolins i humans
Transducció de lentivirus expressant Ppar γ -CEBP β o Ppar γ -CEBP β -Prdm16 ³	hPSC
Tractament amb BMP7 ⁴	Precursors adipogènics aïllats de sWAT i el múscul esquelètic.
Cultiu amb BMP7 + cocktail hematopoètic ⁵	iPSC i hESC

Taula 2. Principals estratègies utilitzades en la programació d'adipòcits marrons.

Millor estratègia:

1. La no transducció viral comporta un augment de la seguretat.
2. Les iPSC i les hESC són autorenovables, esdevenint una font inesgotable d'adipòcits marrons.

****Futura aplicació de l'enginyeria del BAT:** teràpia cel·lular individualitzada enfront l'obesitat.

- Programació d'adipòcits marrons a partir de precursors adipogènics o iPSCs derivades de cèl·lules del mateix subjecte.
- S'eviten problemes de rebuig sense necessitat de immunosuprimir l'individu.

Conclusions

Existeixen diverses estratègies dirigides a programar adipòcits marrons funcionalment actius *in vitro*, basades en la utilització dels factors involucrats en la seva diferenciació. El trasplantament d'aquests adipòcits mostra una clara millora del metabolisme general del receptor, així com també una resistència a desenvolupar obesitat. És per això que el trasplantament de BAT es presenta com una futura i potent arma en la lluita contra l'epidèmia de l'obesitat. No obstant, hi ha alguns límits a superar abans de la seva aplicació terapèutica en humans, incloent la cerca de mètodes que assegurin una correcta innervació i vascularització de l'empelt.

Referències

1. Peirce, V., et al.(2014). The different shades of fat. *Nature*, 510, 76–83.
2. Kajimura, S., et al. (2009). Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature*, 460(7259), 1154–1158.
3. Ahfeldt, T., et al. (2012). Programming human pluripotent stem cells into white and brown adipocytes. *Nature Cell Biology*.
4. Schulz, T. J., et al. (2011). Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(1), 143–148.
5. Nishio, M., et al. (2012). Production of Functional Classical Brown Adipocytes from Human Pluripotent Stem Cells using Specific Hemopoietin Cocktail without Gene Transfer. *Cell Metabolism*.
6. Tran, T., et al. (2010). Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nature Reviews. Endocrinology*, 6(4), 195–213